Aus der II. medizinischen Universitätsklinik der Charité
(Direktor: Prof. G. v. Bergmann).

Magnesiumtherapie bei Angina pectoris

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

von

Martin Bandmann

aus Breslau.

Tag der Promotion: 15. 3. 1933

Dr. Emil Ebering, Berlin NW 7, Mittelstraße 29

255

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

D e k a n : Prof. Dr. H. Gocht

Referent: Prof. Dr. S. G. Zondek
Korreferent: Prof. Dr. v. Bergmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die Diskussion über die Entstehungsursache der Angina pectoris ist trotz mannigfacher Vermittlungsversuche des letzten Jahrzehnts zu einer vollkommenen Einigung nicht gelangt. Noch immer steht die Aortalgielehre, die nach *Cl. Allbutt* [1] am eindrucksvollsten *Wenckebach* [2] vorgetragen hat, der Coronartheorie gegenüber.

Zwar wird die Beziehung des anginösen Anfalls zum anatomischen Verschluß der Kranzader (seltener als embolischer Prozeß, häufiger durch sklerotische bzw. entzündlich-obliterierende Wandveränderungen) nirgendwo bestritten. Daß ein gleiches Symptomenbild aber auch durch funktionell bedingte Enge von Coronarästen oder völligen tonischen Verschluß („Spasmus") erzeugt werden kann, findet seitens der Wiener Schule auch jetzt keine Anerkennung. Indessen hat die klinische Kasuistik in überzeugender Weise Fälle beigebracht, bei denen tonische Verschlüsse der Coronararterien unter dem Bilde einer Angina pectoris zur Entstehung eines Herzinfarkts mit oder ohne Pericarditis „episteno-cardiaca" *(Sternberg* [3], *Eppinger* [4]) Anlaß geben.

Nach Mitteilungen von *Gruber-Lanz* [5] und von *Neubürger* [6] hat erst kürzlich *Wollheim* [7] einen letal ausgehenden Fall beschrieben, bei dem kurz vor dem Tode ein hochgradiger Anfall von Angina pectoris aufgetreten war, ohne daß bei der Obduktion anatomische Veränderungen der Kranzadern gefunden wurden, in perivasculären Blutungen aber die restlichen Spuren einer tonischen Kontraktion des betreffenden Coronarastes nachweisbar schienen. Welche Möglichkeiten aber auch sonst für die Pathogenese der Angina pectoris Geltung haben — es sei nur an den Zusammenhang mit gastroenteralen Beschwerden und an die von *G. v. Bergmann* [8] beobachtete Auslösung der Anfälle durch sog. „Hernien" des Hiatus oesophagei erinnert —, sie alle können darauf zurückgeführt werden, daß die Durchblutung der Coronargefäße plötzlich gehindert oder ungenügend wird. In eine solche Auffassung sind grundsätzlich auch jene Fälle einzuordnen, bei denen „psychische" Alterationen oder Störungen in der vegetativ-nervösen Regulation (Kälte- und Bewegungseffekt) für die Auslösung des Anfalls verantwortlich gemacht werden. Hat doch das Experiment das alte Dogma beseitigt, daß die Coronargefäße sich druckpassiv verhalten und ihre Durchströmung nur von mechanischen Faktoren, von Blutdruck und Blutangebot, abhängig seien. Nicht nur am Herzlungenpräparat

(Morawitz-Zahn [9]*, Anrep* [10]*)*, sondern durch weitaus beweisendere Untersuchungen am Ganztier *(Hochrein* [11]*, Rein* [12]*, Dietrich-Schwiegk* [8]*)* ist ein konstriktorischer Einfluß des Vagus auf die Coronargefäße erwiesen worden. Reflektorisch vermittelt der Vagus, der schon physiologisch eine tonische Einengung der Kranzaderweite bewirkt, eine strenge Anpassung der Kranzgefäßdurchblutung an die Leistung des Herzens *(Rein)*. Im Sinne einer solchen, von den konstriktorischen Fasern des Vagus abhängigen Regulation wird auch eine pathologische Tonusvermehrung der Coronargefäße zu verstehen sein.

Dem insbesondere von *Wenckebach* festgehaltenen Unterschied zwischen der vasomotorischen Angina pectoris ambulatoria *(Heberden, Huchard, Nothnagel)* und dem Status anginosus mit seiner Neigung zu akut bedrohlichen Erscheinungen mag ein prinzipiell trennender Charakter nicht zukommen. Vielmehr geht „von der leichtesten Form der Angina pectoris ... bis zum schwersten Anfall mit Herzinfarkt eine kontinuierliche Reihe" (*Wollheim* l. c.). Auch verliert gegenüber der Tatsache, daß so oft im Mittelpunkt des Krankheitsbildes der Schmerz steht, die Frage, ob es sich im einzelnen Fall um einen Krampf-, Dehnungs- oder Erstickungs-(Ischämie-)Schmerz handelt, an praktischer Bedeutung. Über allen Differenzen in der Auffassung der Pathogenese und des klinischen Ausdrucks wird, vereinigt in der Pathologie der Funktion *(v. Bergmann)*, die Angina pectoris als eine Krankheitseinheit zu begreifen sein (siehe auch *Edens* [13]).

Dennoch ist es weder zu erwarten, noch entspricht es ärztlicher Erfahrung, daß in allen Fällen von Angina pectoris die gleiche Therapie erfolgreich ist. Insbesondere kann auf die Dauer ein Erfolg nicht erzielt werden, wenn organische Veränderungen der Coronararterien oder des Herzens einer besseren Durchblutung der Gefäße hindernd im Wege stehen. Wird von der chirurgischen Therapie und der paravertebralen Alkoholinjektion abgesehen, so beschränken sich ärztliche Maßnahmen in der Mehrzahl der Fälle auf die Einverleibung von Medikamenten, die von zentralen oder peripheren Angriffspunkten aus die Coronargefäße zu erweitern vermögen (Nitrite, Purinderivate). Eine spasmolytische Eigenschaft könnte auch Organextrakten zukommen, die in letzter Zeit häufiger Anwendung finden (Myoston, Lacarnol, Eutonon). Doch sind wir hinsichtlich ihrer therapeutischen Leistung auch von nur empirisch zuverlässiger Feststellung weit entfernt.

Welchem Wirkungsmodus die intravenöse Zufuhr von hypertonischen Traubenzuckerlösungen ihren günstigen Effekt verdankt, ist noch immer umstritten. Jedenfalls ist die Kreislaufwirkung des Traubenzuckers nicht so sehr in einer nutritiven Beeinflussung der arbeitenden Herzmuskelzelle zu suchen als zunächst in der Einwirkung auf den Wasserhaushalt des Organismus. Nach Injektion von Traubenzucker strömt Flüssigkeit aus den Geweben ins Blut, es kommt zu einer deutlichen, wenn auch vorübergehenden Blutverdünnung, und der Hydrämie folgt eine Steigerung der Diurese *(v. Brasol* [14]*, Bürger-Hagemann* [15]*, W. H. Veil* [16]*, S. G. Zondek* [17]*)*. Diese Befunde konnten *Ellinger* [18] und seine Mitarbeiter durch die Tatsache erweitern, daß am *Laeven-Trendelenburg*schen Froschgefäßpräparat und am isolierten Kaninchenohr isotonische Glykoselösungen eine leichte Gefäßerweiterung, stark hypertonische Lösungen eine zwar kurzdauernde, aber beträchtliche Steigerung der Durchflußgeschwindigkeit verursachten. Schließlich vermochten *E. Meyer* und *Handovsky* [19] am durchspülten überlebenden Kalbsherzen die durch Serum erfolgte Kontraktion der Coronargefäße durch Zuckerzusatz (Konzentration 1 : 250 bis 1 : 500) aufzuheben und beim Kaninchen durch Traubenzucker die Verengerung peripherer Gefäße (Ohr, Carotis) zu beseitigen. Nach Versuchen am Ganztier *(Dietrich)* scheint dem Traubenzucker tatsächlich eine Besserung der Coronardurchblutung zugeordnet zu sein.

Es darf danach wohl angenommen werden, daß auch beim Menschen Traubenzuckerinjektionen imstande sind, auf die tonisch einregulierte Coronarweite bzw. -enge dilatierend einzuwirken.

Was die Beeinflussung des Wasserhaushalts anbetrifft, so werden intravenös zugeführte Zuckermengen in sehr großen Konzentrationen eine Änderung der osmotischen Verhältnisse des Blutes bewirken, nicht anders als hypertonische Lösungen überhaupt. Für die Wirksamkeit der üblichen, relativ kleinen therapeutischen Dosen dürfte die Ursache eher in kolloidchemischen Zustandsänderungen der lebenden Zellen und Gewebe zu suchen sein. *E. Meyer* und *Handovsky* [19] stellten am Cholesterinzustand der strömenden Blutflüssigkeit eine Veränderung der Oberflächenaffinität durch Traubenzucker fest und setzen die „kolloidoklastische" Reaktion auf Zuckerarten einer „osmotherapeutischen" Anschauung *(Bürger)* gegenüber. Daß den Serumkolloiden eine wasseranziehende Kraft zukommt, haben zahlreiche Untersuchungen, insonderheit die Versuche von *Schade* und die Arbeiten der *Ellinger*schen Schule über Ödem und Diurese fraglos erwiesen. Änderungen des onkotischen Drucks von Kolloiden durch Zuckerlösungen stellen aber nichts Spezifisches dar, sie gehören zu den Eigenschaften aller Nonelektrolyte.

Auch hypertonische Salzlösungen bewirken eine vorübergehende Verdünnung des Blutes; sie ziehen Wasser aus dem Gewebe an. Schon nach Injektion von 1 ccm einer 20%igen $MgSO_4$-Lösung etwa sah *Grawitz* [20] die Blutdichte beträchtlich abnehmen. Bei der Einfuhr von hypertonischen Salzlösungen in die Blutbahn muß allerdings auch berücksichtigt werden, daß die Salze wenigstens zum Teil dissoziieren und spezifische Ionenwirkungen zur Entfaltung kommen, die sich mit der physikochemischen Salzwirkung summieren können. Welchen Anteil die Elektrolyte an der Regulation des Wasserhaushalts nehmen, kann im einzelnen Fall nicht immer mit Sicherheit ausgesagt werden. Daß aber eine Änderung der Kationenzusammensetzung des Blutes bzw. der Gewebe auf dem Wege über die Kolloidelektrolyte in den Flüssigkeitsaustausch der beteiligten Organe eingreift, kann angesichts der überragenden Rolle, die den Elektrolyten im vegetativen System *(Kraus-Zondek)* überhaupt zukommt, nicht bezweifelt werden. Dabei bewährt sich im Retentionseffekt des Na-Ions auf der einen, in der entwässernden Wirkung der K- und Ca-Ionen auf der anderen Seite der auch sonst ionalen Funktionen zukommende Antagonismus.

Kürzlich hat *Yoshimura* [21] bei Fällen von periodischer Extremitätenlähmung, von denen bekannt war, daß übermäßige Kohlehydratzufuhr anfallsauslösend wirke, eine Erhöhung des Magnesiumgehalts im Blut gefunden. Im Experiment mit Kaninchen hat *Yoshimura* daraufhin die überraschende Tatsache festgestellt, daß unterschwellige Dosen von subcutan zugeführter 25%iger $MgSO_4$-Lösung in Kombination mit intravenösen Injektionen von hypertonischen Zuckerlösungen in ihrer Wirkung regelmäßig gesteigert werden, derart, daß beim Tier paralytische Lähmungen der Extremitäten auftreten, die ohne Zuckerinjektion nur mit weitaus höheren Dosen von $MgSO_4$ erzeugt werden können. Werden dem Tier während des Lähmungszustandes wenige Kubikzentimeter einer 3%igen $CaCl_2$-Lösung eingespritzt, so schwindet augenblicklich die Lähmung, und das Tier erscheint wieder ganz normal. Der Autor schließt aus seinen Versuchen auf die Eigenschaft großer Zuckermengen bzw. einer Blutzuckersteigerung, den Ausgleich eines pathologisch erhöhten Mg/Ca-Quotienten im Blut zu verhindern oder wenigstens zu verzögern. Der Verstärkungseffekt des Traubenzuckers steht jedoch nicht in Abhängigkeit vom Zuckermolekül als solchem, sondern durchaus nur vom hypertonischen Charakter der verwendeten Lösungen. Wird die Zufuhr

von Zucker durch Injektion einer 25%igen Harnstoff- bzw. einer 40%igen Glycerinlösung ersetzt, so kommt es in gleicher Weise und Stärke zur Erhöhung der Magnesiumwirkung.

Arbeitshypothese. Der bemerkenswerte Befund, daß ein unspezifisch wirksames Mittel wie der Traubenzucker imstande ist, die spezifische Wirkung des Magnesiumsalzes zu erhöhen, ließ vermuten, daß in Fällen, in denen eine Heilwirkung hypertonischer Zuckerlösungen bekannt war, eine indirekte Magnesiumwirkung zur Entfaltung käme. Jedenfalls erschien der Versuch aussichtsreich, den unspezifischen Leistungseffekt des Traubenzuckers in der Behandlung der Angina pectoris durch Injektion von hypertonischen Mg-Salzlösungen zu ersetzen.

Ein solcher Versuch erhielt seine ärztliche Berechtigung angesichts einer großen Anzahl von Kranken, die unter Traubenzuckertherapie oder nach längerer Dauer einer Behandlung mit spasmolytisch wirkenden Medikamenten eine Besserung ihrer anginösen Beschwerden nicht anzugeben vermochten. Auch hofften wir, daß die Zuführung eines Mg-Salzes als eines spezifisch wirksamen Mittels in vielen Fällen dem Erfolg des Traubenzuckers überlegen sein würde.

Experimenteller Teil.

Bevor die Wirkung von Magnesiumsalzen auf die Angina pectoris beim Menschen erprobt werden durfte, war es notwendig, die Versuchsergebnisse von *Yoshimura* einer experimentellen Nachprüfung am Tier zu unterziehen. Sollten diese Resultate eine Bestätigung erfahren, so hatte eine zweite Versuchsreihe der Frage zu gelten, ob die Verhältnisse, die *Yoshimura* immer nur mittels subcutaner Einverleibung geprüft hatte, nicht auch bei intravenöser Mg-Salzzufuhr vorgefunden werden könnten. Für den Menschen kamen aus noch zu erörternden Gründen nur intravenöse Injektionen in Frage.

1. Versuchsreihe. (Subcutane Mg-Applikation in der Anordnung von *Yoshimura.*) Als Versuchstiere dienten in allen Versuchen Kaninchen von 2—3 kg Körpergewicht.

1. Von einer 25%igen Magnesiumsulfatlösung werden 4—5 ccm pro Kilogramm Körpergewicht subcutan zugeführt. In der Mehrzahl der Fälle bleiben die Tiere bei Injektion von 4,0 ccm der Lösung pro Kilogramm Körpergewicht unverändert. In einigen Fällen zeigen die Tiere bereits bei dieser Dosis erste Anzeichen einer schlaffen Extremitätenlähmung, die unmittelbar oder in der ersten Minute post injectionem in einem schleppenden Gang mit Nachziehen der Hinterpfoten manifest wird.

2. Versuchstieren, die eine subcutane Zufuhr von 4 ccm $MgSO_4$-Lösung pro Kilogramm Körpergewicht anstandslos vertragen hatten, werden im Abstand von 30—40 Min. 10—30 ccm einer 50%igen Traubenzuckerlösung in die Ohrvene injiziert. Wenige (3—5) Minuten hernach

Tabelle 1.

Nr. des Tieres	Datum	Körpergewicht kg	$MgSO_4$ (25 %) pro kg Körpergewicht ccm	Zustand nach Injektion	Zeitraum zwischen Mg- und Zuckerinjektion Min.	Glucose 50 % ccm	Zeitraum zwischen Injektion u. Wirkung Min.	Wirkung
5	30- 9.	2,75	4	Frisch	50	30	2	I; nach 8 Min. II. Lähmung, Krämpfe.
10	4. 10.	2,75	4	,,	60	30	3	I; 5 Min. später II
84	30. 9.	1,98	4	,,	50	30	10	I
85	30. 9.	2,05	4	0/I (flüchtig)	50	30	4	I; nach 15 Min. II
87	30. 9.	2,35	3,9	Frisch	55	30	3	II
89	30. 9.	2,1	3,9	,,	50	30	10	I; nach 10 Min. II
102	13. 9.	2,6	4	,,	55	10		0
	4. 10.	2,4	4	,,	58	30	5	II; schnelle Erholung.
103	14. 6.	2,1	4	II; nach 20 Min. III, nach 90 Min. frisch	95	10	5	II
105	13. 9.	2,9	4,2	0/I	6	10	3	II; sofortige Erholung nach $CaCl_2$
107	14. 6.	2,0	4	0/I (allmählich), nach 100 Min. frisch	115	10	1	II
	13. 9.	2,0	4	Frisch	55	10	2	I; nach 1 Min. Lähmung, Erholung nach $CaCl_2$.
110	16. 9.	2,6	5	,,	35	10	10	Schlapp; nach 3 Min. I
	4. 10.	2,95	4	,,	45	30		0
111	14. 6.	1,9	5	,,	60	10	6	I; nach 10 Min. II
113	14. 6.	2,0	4	,,	70	10		0
	13. 9.	2,3	5	,,	55	10	4	I/II; sofortige Erholung nach $CaCl_2$.
114	13. 9.	2,5	5	,,	40	10	3	II; sofortige Erholung nach $CaCl_2$
122	18. 9.	2,75	4	,,	55	10	10	I; nach 5 Min. II
123	11.10.	2,55	4	,,	60	40	1	II

Wirkungsstadium 0/I: Leichte Bewegungshemmung.
,, I: Bewegungshemmung bei aufrechter Körperhaltung.
,, II: Lähmung mit Unfähigkeit zu aufrechter Körperhaltung.
,, III: Narkose.

macht sich regelmäßig das Prodromalstadium eines paralytischen Anfalls in einer Bewegungshemmung (s. oben) bemerkbar. Bei stärkerer Wirkung bleiben die hinteren Extremitäten unbeweglich, die Vorderpfoten werden ausgestreckt, der Kopf sinkt ein, und das Tier ist unfähig, die aufrechte Haltung zu bewahren oder sich von der Stelle zu bewegen. Die stärkste Wirkung äußert sich schließlich nach unregelmäßigen Zuckungsbewegungen darin, daß das Tier platt auf die Seite fällt und mit ausgestreckten Extremitäten in einem narkoseähnlichen Zustand verharrt.

Welches Wirkungsstadium im einzelnen Fall erreicht wird, hängt anscheinend nicht nur von der Dosierung des Magnesiumsulfats und des Traubenzuckers, sondern ebenso sehr auch von dem gewählten Zeitpunkt der Traubenzuckerinjektion, dem Resorptionsquantum des Salzes sowie von allgemeinen (Tierrasse) und individuellen Faktoren des Versuchstiers ab (Gewicht, Alter, Körperzustand vor Versuchsbeginn), die im einzelnen nicht immer ersichtlich werden. Die Lähmungswirkung im ersten und zweiten Stadium ist flüchtig, dauert in der Regel 5 Min. an und ist nach 10 Min. meist gänzlich verschwunden. Die vollkommene Lähmung bzw. Narkose kann dagegen mehr als 1 Stunde lang andauern.

3. Durch wenige (2) Kubikzentimeter einer intravenös eingeführten 10%igen $CaCl_2$-Lösung gelingt es regelmäßig, eine Lähmung des Versuchstiers augenblicklich und anhaltend zu beseitigen bzw. das narkotische Stadium aufzuheben *(Auer-Meltzer, Yoshimura)*.

Das Calcium erweist sich als Antagonist des Magnesiums.

2. Versuchsreihe (intravenöse Mg-Applikation). Aus Vorversuchen ergab sich, daß pro Kilogramm Körpergewicht 0,5—0,6 ccm einer 25%igen $MgSO_4$-Lösung bei intravenöser Zufuhr anstandslos von Kaninchen vertragen werden und eine Steigerung der Dosis über 0,6 ccm pro Kilogramm Körpergewicht mit der unmittelbaren Auslösung eines paralytischen Anfalls verbunden ist.

Angesichts der Flüchtigkeit jeder intravenösen Magnesiumwirkung war ein verstärkender Traubenzuckereffekt nicht zu erwarten, wofern in Analogie zur ersten Versuchsreihe die Zuckerinjektion zeitlich nach der Salzinjektion vorgenommen würde.

Beispiel. Kaninchen 111, 1,9 kg Körpergewicht.

1. 1,0 ccm (= 0,55 ccm pro Kilogramm Körpergewicht) 25%iger $MgSO_4$-Lösung intravenös. Sekundenlanges Schwanken ohne Lähmungswirkung.

2. 2 Min. danach 10 ccm einer 50%igen Traubenzuckerlösung intravenös. Das Tier bleibt frisch; keine Verstärkung der Mg-Wirkung.

Die Traubenzuckerzufuhr muß vielmehr der Injektion einer unterschwelligen $MgSO_4$-Dosis zeitlich vorangehen. Wir bedienten uns dieser Anordnung, nachdem zuvor die Wirkung der Mg-Dosis nach intravenöser Einverleibung isoliert geprüft worden war (Kontrollversuch).

1. Nach vorangegangener Traubenzuckerinjektion wird auch bei *intravenöser* Applikation einer unterschwelligen $MgSO_4$-Lösung ein paralytischer Anfall erzeugt, mithin eine Wirkung getätigt, die das Mg-Salz selbst nur in höherer Dosis vollbracht hätte. Der verstärkte Effekt scheint jedoch an die Innehaltung bestimmter zeitlicher Verhältnisse gebunden zu sein: Die günstigsten Bedingungen werden etwa 20—25 Min. nach der Zuckerinjektion angetroffen. Dagegen findet eine Verstärkung der Mg-Wirkung nicht statt, wenn der Zeitraum zwischen Zucker- und Mg-Injektion entweder zu kurz (Tier 99) oder zu lang (Tier 92) gewählt worden ist.

Tabelle 2.

Nr.	Körpergewicht kg	$MgSO_4$ (25%) pro kg Körpergewicht i. v. (Kontrolle) ccm	Zustand	Zeitraum zwischen Kontroll- u. Hauptversuch in Tagen	Körpergewicht am Versuchstag kg	Glucose 50% ccm	Zeitraum zwischen Zucker- und Mg-Injektion Min.	$MgSO_4$ 25% i. v. ccm	Wirkung
90	2,45	0,65	Frisch	26	2,3	40	23	0,65	II
91	2,55	0,60	,,	7	2,45	40	25	0,58	II
92	2,1	0,67	,,	14	2,15	40	80	0,66	Keine
93	2,5	0,55	,,	3	2,5	40	23	0,55	II
95	2,5	0,55	0/I	21	2,5	40	21	0,55	II
97	2,5	0,54	Frisch	26	2,45	40	20	0,54	II
98	2,8	0,55	,,	25	2,6	40	20	0,55	I/II
99	2,3	0,55	,,	26	2,5	40	7	0,5	0/I
100	2,85	0,55	Leidlich frisch	26	3,0	40	20	0,54	I

Wirkungsstadium 0/I: Leichte Bewegungshemmung.
,, I: Bewegungshemmung bei aufrechter Körperhaltung.
,, II: Lähmung mit Unfähigkeit zu aufrechter Körperhaltung (Extremitäten werden ausgestreckt, Kopf wird zur Seite gelegt, Rumpf sinkt ein).

2. Wird an einem auf den Hauptversuch folgenden Tage dem Versuchstier die gleiche unterwirksame Mg-Salzmenge ohne vorangehende Zuckerinjektion intravenös zugeführt, so kommt ein Verstärkungseffekt nicht zustande. Eine „Akkumulation" der Wirkung durch bloße Wiederholung der intravenösen Mg-Injektion wird nicht erzielt.

Beispiel. Kaninchen 83.

25. 10. Gewicht: 2,65 kg. 1,6 (= 0,6 ccm pro Kilogramm Körpergewicht) 25%iger $MgSO_4$-Lösung intravenös. Keine Wirkung.

1. 11. Gewicht: 2,7 kg. 11^{52} Uhr: 40,0 ccm 50% Traubenzucker intravenös; 12^{27} Uhr: 1,6 ccm 25% $MgSO_4$ intravenös. Starke Bewegungshemmung (I/II).

8. 11. Gewicht: 2,5 kg. 1,6 ccm 25% $MgSO_4$ intravenös. Keine Wirkung.

22. 11. Gewicht: 2,5 kg. 11^{13} Uhr: 40,0 ccm 50% Traubenzucker intravenös; 11^{35} Uhr: 1,6 ccm 25% $MgSO_4$ intravenös. Schwere Krämpfe (II). 11^{41} Uhr: Plötzliche Erholung.

3. Die Wirkung des Mg-Salzes nach vorangegangener Zuckerinjektion ist bei intravenöser Zufuhr einer unterschwelligen Dosis (2. Versuchsreihe) schwächer und relativ flüchtiger als bei subcutaner Applikation der entsprechenden Menge (1. Versuchsreihe).

Zusatz: „Akkumulation" bei subcutaner Mg-Injektion. Die Mg-Wirkung im Tierexperiment ist im allgemeinen von vorübergehender Dauer. Um so auffallender schien uns das Verhalten einzelner Tiere, die in geringeren zeitlichen Abständen mehrfach subcutanen Injektionen unterworfen wurden. Während im ersten Versuch eine Reaktion auf unterschwellige Salzinjektionen ausgeblieben war, antwortete das Tier bei einer Wiederholung des Versuchs, ohne daß die Dosis gesteigert wurde,

mit heftigen Erscheinungen. Die Reaktionsschwelle schien sich zuweilen mit fortlaufender Behandlung zu vermindern, in einigen Fällen so sehr, daß eine zuvor wirkungslos vertragene Menge bei Wiederholung des Versuchs zur Narkose und zum tödlichen Ausgang führte.

Beispiel 1. Tier 6, 2,75 kg Gewicht.

30. 9. 11,0 ccm (= 4 ccm pro Kilogramm Gewicht) 25% $MgSO_4$ subcutan. Ohne Wirkung. 50 Min. später 30,0 ccm 50% Traubenzucker intravenös. Stärkste Lähmung (II).

11. 10. Gewicht: 3,05 kg. 12,0 ccm (= 4 ccm pro Kilogramm Gewicht) 25% $MgSO_4$ subcutan. Bewegungshemmung (I).

Beispiel 2. Tier 111, 1,9 kg Gewicht.

14. 6. 9,5 ccm (= 5 ccm pro Kilogramm Gewicht) 25% $MgSO_4$ subcutan. Ohne Wirkung. 55 Min. später 10,0 ccm 50% Traubenzucker intravenös. Nach 5 Min. Zeichen einer unvollkommenen Lähmung, nach 10 Min. ist die Lähmung vollkommen. Schnelle Erholung.

23. 6. Gewicht: 2,0 kg. 10,0 ccm (= 5 ccm pro Kilogramm Gewicht) 25% $MgSO_4$ subcutan. Nach 30 Min. Narkose, nach 45 Min. Exitus.

Häufiger wurde eine Wirkungsverstärkung beobachtet, wenn in der Zeit zwischen beiden Versuchen eine überschwellige Mg-Dosis in die Blutbahn eingebracht worden war.

Beispiel 3. Tier 102, Körpergewicht 2,6 kg.

13. 9. 10,5 ccm (= 4 ccm pro Kilogramm Gewicht) einer 25%igen $MgSO_4$-Lösung subcutan. Noch nach 1 Stunde frisch. 65 Min. hernach 10 ccm 50%igen Traubenzuckers intravenös. Das Tier bleibt frisch (zu späte Injektion).

16. 9. 2,0 ccm (= 0,85 ccm pro Kilogramm Gewicht) 25% $MgSO_4$ intravenös. Sofortige vollkommene Bewegungshemmung bei erhaltener Rumpfstellung. Nach 2 Min. Erholung.

18. 9. 10,5 ccm (= 4 ccm pro Kilogramm Gewicht) 25%iger $MgSO_4$-Lösung subcutan. Nach 32 Min. fast vollkommene, nach 40 Min. vollkommene Lähmung, die 1 Stunde bestehen bleibt.

Beispiel 4. Tier 113, Gewicht 2,3 kg.

13. 9. Das Tier erhält 11,5 ccm (= 5 ccm pro Kilogramm Gewicht) einer 25%igen $MgSO_4$-Lösung subcutan, bleibt danach vollkommen frisch. Nach etwa 50 Min. werden 10 ccm einer 50%igen Traubenzuckerlösung intravenös verabfolgt: Bewegungshemmung.

16. 9. Das Tier erhält 2 ccm (= 0,87 ccm pro Kilogramm Gewicht) einer 25%igen $MgSO_4$-Lösung intravenös. Sofortige vollkommene Lähmung. Nach 5 Min. Erholung.

18. 9. Das Tier erhält — wie am 13. 9. — 11,5 ccm (= 5 ccm pro Kilogramm Gewicht) einer 25%igen $MgSO_4$-Lösung subcutan. Nach 15 Min. Bewegungshemmung, 3 Min. später: Exitus.

Mit der Fragestellung unserer Versuche stehen diese Erfahrungen in keinem unmittelbaren Zusammenhang. Auch soll von ihnen aus die Möglichkeit einer im eigentlichen Sinn akkumulierenden Wirkung nicht abgeleitet werden. Immerhin drängt sich der Schluß auf, daß über die einmalige Momentwirkung hinaus eine subcutane Injektion unterschwelliger Mg-Dosen gelegentlich von Erscheinungen gefolgt wird, die sich unserer Kenntnis zunächst entziehen und erst bei wiederholten Versuchen in einer Verstärkung des Effekts manifest werden.

Nach Abschluß unserer Versuche wurde uns die Arbeit von *Lieben* [22] bekannt, die ebenfalls über verstärkte Mg-Salzwirkung bei wiederholten

subcutanen Injektionen vorher unterwirksamer Dosen berichtet. Unter Berufung auf die Untersuchungen von *Stransky* [23] bekennt sich *Lieben* zu der Auffassung, daß die Mg-Wirkung auf einer Störung des Gleichgewichts zwischen Mg-und Ca-Ionen beruhe. Seine Befunde erklärt er mit der Annahme, daß durch die erste Injektion „eine Ausschwemmung so großer Mengen von Ca- und deren Ersatz durch Mg-Ionen erreicht worden ist, daß die nachfolgende 2. Injektion einen geringeren Ca-Antagonismus zu überwinden hat". Mineralbestimmungen sind jedoch vor dem 2. Versuch nicht ausgeführt worden. Unsererseits besteht kein Zweifel an dem von *Stransky* erbrachten Beweis für die Tatsache, daß auf der Höhe der Magnesiumnarkose eine erhebliche Zunahme der Mg-Konzentration sowie eine Abnahme der Ca-Konzentration im Blutplasma statthat. Die gleichen Befunde wurden neuerdings auch von *Seekles* und *Sjollema* [24] erhoben. Eine gewisse Ca-Ausschwemmung halten wir sogar nach Einführung unterschwelliger Mg-Salzquanten für möglich, doch sehen wir keinen Grund, anzunehmen, daß noch 24 Stunden nach der ersten Injektion das normale Mg-Ca-Verhältnis im Blut nicht wiederhergestellt worden ist. Im übrigen betonen wir, daß ein Verstärkungseffekt der zweiten Injektion nicht in allen Fällen, bei intravenöser Mg-Salzzufuhr jedoch niemals ohne Zuckervorbehandlung von uns beobachtet worden ist.

In diesem Zusammenhang sei auf Erfahrungen von *Seekles* und *Sjollema* verwiesen, die auch bei einmaliger Injektion beträchtliche Wirkungsunterschiede zwischen intravenöser und subcutaner Zuführungsweise bezeugen. In ihren Versuchen an Kälbern konnten diese Autoren bei intravenöser Injektion auch von großen Mg-Salzdosen eine Narkose nur dann erzielen, wenn zuvor das Calcium des Serums durch Einspritzung von Natriumoxalat zum Teil ausgefällt worden war. Bei subcutaner Injektion trat aber auch ohne vorhergehende Erniedrigung des Serumkalkgehaltes eine Magnesiumnarkose auf.

Klinischer Teil.

Von den Angina pectoris-Kranken der Poliklinik wurden grundsätzlich nur diejenigen Fälle einer Magnesiumtherapie unterworfen, bei denen spasmolytische Medikamente wie das Theominal oder Diuretin entweder überhaupt versagt oder nur eine kurzdauernde Besserung der Schmerzzustände bewirkt hatten. In der Mehrzahl der Fälle war der Behandlung auch ein erfolgloser Versuch mit längere Zeit fortgeführten Einspritzungen von Organpräparaten (Lacarnol, Eutonon) vorausgegangen.

Bei der Eigenart jedes poliklinischen Materials war das Augenmerk nicht so sehr darauf gerichtet, einen anginösen Anfall zu kupieren, wie es das Nitroglycerin oder Amylnitrit vermag, sondern vielmehr die Anfallsbereitschaft der Patienten zu vermindern und die Zustände zu

bessern, bei denen nicht nur anfallsweise, sondern beinahe ununterbrochen schon bei geringfügiger Tätigkeit und Bewegung schmerzhafte Druck-, Beklemmungs- und Angstgefühle in der Herzgegend empfunden werden. Auf die Auswahl der Patienten durfte die spezielle Verursachung der anginösen Beschwerde von vornherein keinen Einfluß nehmen, wenn im Magnesiumeffekt die Einwirkung auf den einheitlich verstandenen Schmerztyp selbst zu erproben stand. Ein Unterschied zwischen Kranken mit organisch bedingter Pathogenese (Mesaortitis luica, Aortensklerose, Coronarsklerose) und solchen, bei denen sie nicht zu sichern oder nicht anzunehmen war, wurde daher nicht vorgenommen. Es handelte sich um Patienten mit und ohne Hypertonus, mit intaktem Kreislauf und mit Zeichen einer Kreislaufdekompensation.

Fälle mit schwerer, Bettruhe verlangender Dekompensation oder mit Herzinfarkt waren naturgemäß in der Reihe unserer poliklinischen Patienten nicht gegeben.

Form der Mg-Zufuhr. Die Frage, welches Magnesiumsalz für die klinische Behandlung vorzuziehen sei, wurde durch die Beobachtung entschieden, daß bei prinzipiell gleichem Effekt hypertonische Lösungen von Magnesium sulfur. ($MgSO_4$) eine schwächere Wirkung als gleichstarke Lösungen von Magnesium chlorat. ($MgCl_2$) entfalteten. Wir haben daher in der Folge vom Magnesiumsulfat nur noch selten Gebrauch gemacht. Unseren Erfahrungen entsprechen physikochemische Unterschiede der Salze (geringere Dissoziationsfähigkeit und mangelnde Lipoidlöslichkeit des Sulfats). Auch im Tierexperiment erwies $MgCl_2$ der entsprechenden Sulfatlösung gegenüber eine größere Wirksamkeit *(Langecker* [25]).

Subcutane Anwendungen von Magnesium chlorat. mußten als schmerzerregend von vornherein ausschalten. Die intramuskuläre Injektion war zwar möglich und in der Behandlung der Tetanie *(Berend* [26], *Bernhardt-Oelkers* [27] u. a.) und Eklampsie *(Dorsett* [28]*)* auch erprobt, bei der Langsamkeit der Resorption aber nicht zu empfehlen. Ebenso schien die enterale Zuführung der schwer resorbierbaren Mg-Salze für unsere Zwecke nicht aussichtsreich. Durch die von *Meltzer* und *Auer* [29], den Entdeckern der Magnesiumnarkose, beschriebenen Vergiftungen, durch Erfahrungen von *B. Martin* [30] mit Zusätzen von $MgSO_4$ bei der Avertinnarkose sowie durch Versuche von *Kotzoglu* [31] war zwar bewiesen worden, daß die Magnesiumsalze, wenn auch langsam, so doch in zureichendem Ausmaß vom Darm aus aufgenommen wurden. Dennoch blieb, auch wenn von Nebenerscheinungen abgesehen wird, die Wahl der Dosierung bei enteraler Anwendungsweise schwierig, die Form der Darreichung unangenehm und die therapeutische Wirkung unsicher. Für die Behandlung der Angina pectoris kamen jedenfalls nur intravenöse Injektionen der Magnesiumsalzlösung in Frage.

Behandlungsschema. Die Patienten erhielten 3mal wöchentlich intravenös Injektionen einer (sterilen) 10%igen Lösung von Magnesium

chlorat., und zwar beginnend mit 5 ccm und steigend bis auf 10 ccm der Lösung. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle blieb die Behandlungsdauer auf maximal 12 Injektionen beschränkt. Die Injektionen wurden langsam vorgenommen. Während der Mg-Behandlung wurden Medikamente sonst nicht verabfolgt und auch Heilmaßnahmen anderer Art, etwa besondere Diätvorschriften nicht getroffen.

Die Einspritzungen wurden in allen von uns behandelten Fällen anstandlos vertragen. Unmittelbar nach der Injektion wird regelmäßig ein intensives Wärmegefühl empfunden, das zuerst in der Zunge oder im Mund bemerkt wird, um sich bis in die unteren Extremitäten zu verbreiten und dann schnell abzuklingen. Bei besonders langsamer Injektion wird das Hitzegefühl weniger stark empfunden. An Nebenerscheinungen haben wir nur ein einziges Mal Müdigkeitsgefühle auftreten sehen. Doch halten wir narkotische Wirkungen bei der gegebenen Dosis für ausgeschlossen.

Ergebnis. Bei 50 Fällen, die wir monatelang, zum Teil über 2 Jahre beobachtet haben, haben wir bei 29 eine weitgehende Besserung der anginösen Beschwerden sowie eine Verminderung der Anfallshäufigkeit feststellen können. Bei 8 Fällen ließ sich nur eine vorübergehende Besserung erzielen, in 12 Fällen versagte die Therapie,

Zwecks genauerer Analyse sei bemerkt, daß von unseren Patienten 23 zugleich an erhöhtem Blutdruck litten. Eine weitgehende Besserung der anginösen Beschwerden trat bei 19 von ihnen (82%), eine Linderung bei 3 Fällen ein, und lediglich 1 Patient, der nur in unregelmäßigen Abständen behandelt werden konnte, erwies sich als refraktär. Zugleich mit dem Nachlassen und Verschwinden der „Herzangst" ließ sich in der Mehrzahl der Fälle auch eine Besserung der Blutdruckbeschwerden (Kopfschmerzen, Schwindelanfälle, Schlaflosigkeit) erzielen, ohne daß zugleich auch eine Senkung des Blutdrucks erreicht wurde. Gelegentlich kamen zwar Verminderungen insbesondere des systolischen Maximums während der Magnesiumtherapie zur Beobachtung, doch ließen sie sich kaum mit genügender Sicherheit auf den Erfolg der Therapie beziehen, noch waren sie von hinreichender Dauer. Eine Blutdrucksenkung als direkte Folge der Einspritzung, wie sie nach Traubenzuckergaben und von Mg-Salzen auch im Tierexperiment beschrieben worden ist, wurde niemals beobachtet.

Von den übrigen 27 Fällen, bei denen ein normaler Blutdruck, gelegentlich sogar ein Hypotonus festgestellt wurde, zeigten nur 11 (41%) unter Einwirkung der Therapie eine wesentliche, 5 eine mäßige oder vorübergehende Besserung, während 11 nahezu unbeeinflußt blieben. Angesichts der Tatsache, daß unter diesen 11 Fällen eine organische Bedingtheit der stenokardischen Beschwerden nur zweimal nachweisbar (Mesaortitis; Myokardschädigung nach Polyarthritis) war und die Mehrzahl der schweren Anginakranken zu jener Gruppe gehörten, bei denen

zugleich eine Hypertonie festzustellen war, halten wir es für keinen Zufall, daß die mit Hypertonus einhergehenden Fälle von Angina pectoris durch die Magnesiumtherapie häufiger, schneller und nachhaltiger gebessert wurden als Fälle ohne Blutdrucksteigerung. Dabei war ein Unterschied zwischen Patienten mit genuiner Hypertonie und solchen mit Hochdruck bei Ren granulatus nicht feststellbar.

Tabelle 3.

	50 Fälle		
	Mit Hypertonus	Ohne Hypertonus	Gesamt
Stark gebessert . .	19	11	30
Gelindert	3	5	8
Ungebessert . . .	1	11	12

Wenn die Magnesiumtherapie auf Grund experimenteller und klinischer Beobachtungen in der von uns erprobten Anordnung empfohlen wird, so bedarf es keiner besonderen Betonung, daß die Fehlerquellen, denen die Beurteilung eines therapeutischen Erfolges gegenüber dem nur subjektiv erfaßbaren Schmerzsymptom ausgesetzt ist, durchaus nicht verkannt werden. In den meisten erfolgreich behandelten Fällen blieb der erreichte Erfolg monatelang über die Beendigung der Kur hinaus bestehen. Bei rezidivierenden Fällen wurde etwa 6—8 Monate nach der ersten eine zweite Behandlung durchgeführt, doch konnten wir uns in der Regel jetzt auf durchschnittlich 5 Injektionen beschränken. Dem Versuch, in völlig refraktären Fällen mit einer Kombination von Traubenzucker und Magnesiumsalz zum Ziel zu kommen, war ein regelmäßiger Erfolg nicht beschieden. Nur ein einziges Mal war mit kombinierten Gaben eine Besserung zu verzeichnen, wo die reine Magnesiumanwendung versagt hatte.

Diskussion der Wirkungsart. Über den Wirkungsmechanismus der Magnesiumsalze in der Behandlung der Angina pectoris sind wir auf Vermutungen angewiesen.

Es ist weder gewiß, ob in der Leistung der Magnesiumtherapie ein ionaler Effekt sichtbar wird, noch wissen wir, ob der Injektionserfolg tatsächlich über eine Erhöhung der Coronardurchblutung zustande kommt.

Eine spezifische Mg-Wirkung ist wahrscheinlich, selbst wenn bedacht wird, wie schnell eine einseitige Vermehrung von Kationen im Blut ausgeglichen wird. Durch Injektion einer Maximaldosis von 10 ccm einer 10%igen $MgCl_2$-Lösung wäre die erzielte Vermehrung aber durchaus beträchtlich. Unter Voraussetzung einer vollkommenen Dissoziation würde auf diese Weise bei gleichmäßiger Mengenverteilung auf etwa 5000 ccm Plasma eine momentane Zunahme des Mg-Bestandes um 5 mg pro 100 ccm Plasma, d. h. um 166% gegenüber der Norm (Mittelwert etwa 3 mg-%) statthaben. Eine solche Erhöhung der Mg-Konzentration wird aber, auch wenn sie flüchtig ist, über eine Erschütterung des Elektrolytgleichgewichts im Serum zu ionalen Zustandsänderungen des

Gewebes und damit zu veränderten Bedingungen für den Ablauf vegetativer Funktionen führen.

Immerhin ist die Tatsache bemerkenswert, daß dem Magnesium eine gefäßerweiternde Wirkung zukommt, die zuerst von *Schmidt* [32] experimentell erwiesen wurde und die sich auch in der post injectionem fühlbaren Wärmeempfindung repräsentieren mag. Eine Zunahme der Coronardurchblutung durch Calcium wurde von *Morawitz* [9] bei Versuchen am Ganztier beobachtet. Andererseits soll im Angina pectoris-Anfall eine Senkung des Kalk- und eine Zunahme des Kaliumspiegels im Blut feststellbar sein *(Danielopolu-Maxim* [33]*)*. Es wäre daher möglich, daß Magnesium und Calcium sich den Coronargefäßen gegenüber gleichsinnig verhalten. Umgekehrt konnten *Seekles, Sjollema* und *v. d. Kaay* [34] in jüngst veröffentlichten Versuchen die kardiale Giftwirkung (Herzblock), die sie nach intravenöser Injektion von hypertonischen (20%) $CaCl_2$-Lösungen an Kälbern beobachteten, durch Beimischung von entsprechenden $MgCl_2$-Mengen aufheben. Diese Autoren schließen auf die Möglichkeit eines durch Calcium veranlaßten „Krampfes" der Coronargefäße und erwägen, daß Mg-Salze „diesen Krampfzustand paralysieren oder wenigstens in seinem Ausmaß vermindern können, so daß eine normale Blutdurchströmung des Herzens wieder möglich wäre".

Die Frage, ob das Magnesium in seiner Wirkung auf die tonische Regulation der Kranzaderweite als Antagonist oder im Gegensatz zu seiner sonstigen Gewohnheit als Synergist des Calciums auftritt, kann nicht entschieden werden. Offen bleibt auch die Frage, ob neben dem ionalen Mg-Effekt eine physikalische Einwirkung der hypertonischen Salzlösung auf Wasserhaushalt und Kreislauf am therapeutischen Erfolg unterstützend beteiligt ist. Auf welchem Wege aber das Magnesiumsalz wirken mag — die Annahme gewinnt an Wahrscheinlichkeit, daß dem Magnesium tatsächlich eine erweiternde Wirkung auf die Kranzgefäße zukommt. Die von uns mehrfach gemachte Beobachtung, daß bereits im Anschluß an die erste Injektion eine Linderung der anginösen Beschwerde festzustellen war, scheint eine solche Vermutung ebenfalls zu rechtfertigen.

Jedenfalls haben wir keinen Anlaß, den Erfolg des Mg-Salzes in der Behandlung der Angina pectoris auf eine nur symptomatisch erregbarkeitshemmende Wirkung zurückzuführen. Narkotische Effekte sind weder von uns, noch von anderen beobachtet worden, auch wenn in verschiedenster therapeutischer Hinsicht höhere Einzeldosen, als wir sie gebrauchten, verwandt worden sind.

Zusammenfassung.

1. Intravenöse Injektionen einer hypertonischen Lösung von Magnesium chlorat. bewirken in zahlreichen Fällen von Angina pectoris eine Linderung bzw. Aufhebung der anginösen Beschwerde.

2. Die Wirkung der Magnesiumtherapie auf die Angina pectoris scheint bei Kranken mit arteriellem Hochdruck erfolgreicher zu sein, als bei Kranken mit normalem und vermindertem Blutdruck.

3. Auf Grund einer Erfahrung an 50 Fällen wird die Magnesiumtherapie in der von uns befolgten Anordnung für die Behandlung von Angina pectoris-Kranken empfohlen, bei denen medikamentöse Therapie sonst nicht zum Erfolg geführt hat. Zweckmäßig werden in steigender Dosierung 5—10 ccm einer 10%igen sterilen Lösung von Magnesium chlorat. im jeweiligen Abstand von 2—3 Tagen intravenös injiziert. Für einen therapeutischen Effekt sind durchschnittlich 10—12 Injektionen erforderlich.

Literaturverzeichnis.

[1] *Allbutt, Cl.:* Lancet **204**, 883 (1923). — [2] *Wenckebach:* Wien. med. Wschr. **74**, 622, 736, 907 (1924); Wien. klin. Wschr. **41**, 1 (1928). — Auch *Kutschera-Aichbergen:* Wien. klin. Wschr. **41**, 6 (1928); Dtsch. med. Wschr. **56**, 266 (1930). [3] *Sternberg:* Z. klin. Med. **97**, 110 (1923). — [4] *Eppinger:* Zit. nach *Matthes:* Differentialdiagnose, S. 456. 1928. — [5] *Gruber* u. *Lanz:* Arch. f. Psychiatr. **61**, 99 (1919). — [6] *Neubürger:* Verh. dtsch. path. Ges. **1928**, 487. — [7] *Wollheim:* Dtsch. med. Wschr. **57**, 617 (1931). — [8] *Bergmann, v.:* Dtsch. med. Wschr. **58**, 605 (1932). Funktionelle Pathologie, S. 296 f. Berlin 1932. — [9] *Morawitz* u. *Zahn:* Arch. klin. Med. **116**, 364 (1914). — *Morawitz:* Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1931**, 282. — [10] *Anrep:* Arch. f. exper. Path. **138**, 119 (1928). — [11] *Hochrein* und Mitarbeiter: Pflügers Arch. **219**, 753 (1928); **224**, 545 (1930); Arch. f. exper. Path. **151**, 146 (1930); Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1931**, 291. — [12] *Rein:* Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1931**, 247. — [13] *Edens:* Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **1931**, 262. — [14] *Brasol, v.:* Arch. f. Anat. **1884**, 210. — [15] *Bürger* u. *Hagemann:* Z. exper. Med. **11**, 239 (1920); Dtsch. med. Wschr. **1921**, 207. — [16] *Veil:* Erg. inn. Med. **1923**, 688. — [17] *Zondek, S. G.:* Medikamentöse Herztherapie. *Kraus-Brugsch*, Bd. IV, 1, S. 791. 1925. — [18] *Ellinger* u. *Heymann:* Arch. f. exper. Path. **90**, 336 (1921). — *Ellinger* u. *Klein:* Arch. f. exper. Path. **91**, 1 (1921). — *Heymann: Heffters* Handbuch der Pharmakologie, Bd. III, 1, S. 40 u. 82. 1927. — [19] *Meyer, E.* u. *Handovsky:* Klin. Wschr. **1923**, 82; **1924**, 352; Z. klin. Med. **102**, 343 (1926). — [20] *Grawitz:* Z. klin. Med. **22**, 424 (1893). — [21] *Yoshimura:* Z. exper. Med. **70**, 251 (1930). — [22] *Lieben:* Arch. f. exper. Path. **144**, 61 (1929). — [23] *Stransky:* Arch. f. exper. Path. **78**, 122 (1915). [24] *Seekles* u. *Sjollema:* Biochem. Z. **244**, 167 (1932). — [25] *Langecker:* Arch. f. exper. Path. **136**, 257 (1928). — [26] *Berend:* Mschr. Kinderheilk. **12**, 269 (1913). — [27] *Bernhardt* u. *Oelkers:* Z. klin. Med. **113**, 537 (1930). — [28] *Dorsett:* Amer. J. Obstetr. **11**, 227 (1926). — [29] *Meltzer* u. *Auer:* Amer. J. Physiol. **14**, 366 (1905); **16**, 233 (1906); **21**, 400 (1908). — [30] *Martin:* Schmerz, Narkose, Anästhesie, Bd. 2, S. 287. 1928. — [31] *Kotzoglu:* Arch. klin. Chir. **169**, 562 (1932). — [32] *Schmidt:* Arch. f. exper. Path. **89**, 144 (1921). — [33] *Danielopolu* u. *Maxim:* Klin. Wschr. **1928**, 1466. — [34] *Seekles, Sjollema, van der Kaay:* Biochem. Z. **243**, 317; **244**, 1 (1932).

Lebenslauf.

Am 31. 3. 1900 als Sohn des Kaufmanns Hermann Bandmann und seiner Frau Anna, geb. Selowsky, in Breslau geboren, besuchte ich von Ostern 1906 ab das Realgymnasium am Zwinger, das ich im März 1918 mit dem Reifezeugnis verließ. Vom Sommersemester 1918 ab studierte ich an den Universitäten Breslau und Heidelberg Medizin. Nach Ablegung der ärztlichen Staatsprüfung im Dezember 1923 arbeitete ich als Medizinalpraktikant am patholog.-anatomischen Institut des Krankenhauses Westend in Berlin und in der II. medizinischen Universitätsklinik der Charité. Approbiert wurde ich am 15. Juli 1926.

Seitdem bin ich als Volontärarzt an der II. medizinischen Klinik und Poliklinik der Charité (Direktor: Prof. G. v. Bergmann) tätig.